

M. ABDELALI H. BENZINE-CHALLAM A. MADOU-DEKAR

**Cours illustrés à l'usage des étudiants de 1^{ère} année des Sciences Médicales,
des Sciences Biologiques et de Médecine Vétérinaire**

Cytologie & Physiologie Cellulaire

Office des Publications Universitaires

UNIVERSITE BENYOUCEF BENKHEDDA

Faculté de Médecine d'Alger
Centre Biomédical – Dergana

M. ABDELALI - H. CHALLAM-BENZINE - A. DÈKAR-MADOUI

**Cours illustrés à l'usage des étudiants de 1^{ère} année
des Sciences Médicales, des Sciences Biologiques
et de Médecine Vétérinaire**

CYTOLOGIE & PHYSIOLOGIE CELLULAIRE

Fascicule 3

6^{ème} Réimpression



OFFICE DES PUBLICATIONS UNIVERSITAIRES

©Office des Publications Universitaires: 12-2014
EDITION: 1.04.4900
I.S.B.N: 978. 9961.0.1072.3
Dépôt légal: 1198/2007

SOMMAIRE

CHAPITRE VII : LES RIBOSOMES

GENERALITES.....	7
1. ULTRASTRUCTURE	7
2. LOCALISATION	7
3. COMPOSITION CHIMIQUE.....	9
3.1 Technique d'isolement	9
3.2 Analyse chimique.....	9
4. BIOGENESE.....	11
5. ROLES.....	11

CHAPITRE VIII : LES PEROXYSOMES

GENERALITES.....	15
1. ULTRASTRUCTURE	15
2. COMPOSITION CHIMIQUE	15
2.1 Technique d'isolement.....	15
2.2 Analyse chimique.....	16
3. ROLES.....	17
4. BIOGENESE.....	17
5. PATHOLOGIE.....	18

CHAPITRE VIII : LA MITOCHONDRIE

1. ULTRASTRUCTURE	21
1.1 Technique de coupes minces.....	21

1.2 Technique de cryodécapage.....	22
1.3 Technique de coloration négative.....	22
2. COMPOSITION CHIMIQUE	22
2.1 Technique d'isolement.....	22
2.2 Analyse chimique.....	24
3. ROLES.....	34
4. BIOGENESE.....	34

CHAPITRE VIII : LE NOYAU INTERPHASIQUE ET LE CYCLE CELLULAIRE

A / ULTRASTRUCTURE

GENERALITES.....	29
1. L'ENVELOPPE NUCLEAIRE.....	39
1.1 Ultrastructure.....	39
1.2 Composition chimique.....	39
1.2.1 Technique d'isolement.....	39
1.2.2 Analyse chimique.....	39
1.3 Rôles.....	33
1.4 Biogenèse.....	34
2. LE NUCLEOPLASME ET LA MATRICE NUCLEAIRE.....	34
3. LA CHROMATINE.....	34
3.1 Ultrastructure.....	34
3.1.1 Technique de coupes minces.....	34
3.1.2 Technique d'autoradiographie.....	35
3.1.3 Coloration négative.....	35
3.2 Composition chimique et organisation moléculaire.....	35
3.2.1 Technique d'isolement.....	35
3.2.2 Analyse biochimique.....	35

3.2.3 Organisation moléculaire.....	35
3.3 Rôles.....	36
3.4 Biogenèse	36
4. LE NUCLEOLE.....	36
4.1 Ultrastructure et composition chimique.....	38
4.2 Rôles.....	39
4.3 Biogenèse	

B / LE CYCLE CELLULAIRE

1. DEFINITION.....	40
2. PHASES DU CYCLE CELLULAIRE.....	40
2.1 La mitose.....	40
2.2 L'interphase.....	41
3. FACTEURS DE REGULATION DU CYCLE CELLULAIRE	41
3.1 Les protéines Cdk	41
3.2 Les cyclines.....	41
3.3 Les protéines inhibitrices CKIs.....	42
4. MECANISMES DE CONTROLE	42
4.1 Mécanisme de contrôle du point R	42
4.2 Mécanisme de contrôle du point G ₂	42
4.3 Mécanisme de contrôle du point M	43
4.5 La sortie du point M	43
5. LE RETROCONTROLE	43

LES RIBOSOMES

GENERALITES

Les ribosomes encore appelés Grains de PALADE (PALADE, 1953) sont les sites de **synthèse** protéique chez les procaryotes et les eucaryotes.

Le nombre des ribosomes varie en fonction du type cellulaire. Ainsi on peut dénombrer, **jusqu'à 10^9** ribosomes dans la cellule hépatique et près de 20^3 chez *E. coli*.

1. ULTRASTRUCTURE

Après coloration positive

Sur des coupes minces observées au MET, les ribosomes apparaissent comme des **particules denses** de forme légèrement elliptique mesurant **150 à 200 Å** de diamètre.

Après coloration négative

Chaque ribosome apparaît formé de **2 sous unités** de taille inégale et de forme différente : **une grosse et une petite (Schéma 1).**

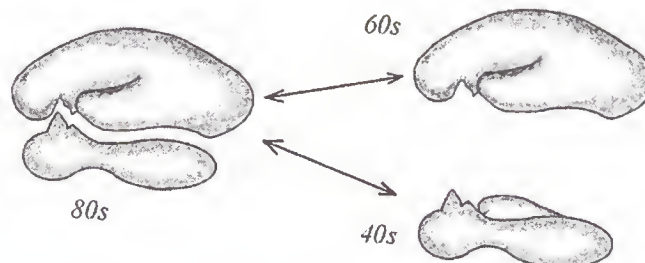


Schéma 1 : Architecture moléculaire du ribosome 80S des eucaryotes.

2. LOCALISATION

Dans la cellule, les ribosomes peuvent être libres ou liés :

- **libres** dans le hyaloplasme, logés entre les fibrilles du cytosquelette, à l'état isolé, sous forme de sous unités inactives. Ils peuvent également être regroupé en un polyribosome actif dans lequel 5 à 20 ribosomes sont reliés par un ARNm. De même ils sont présents dans la matrice mitochondriale (mitoribosomes) ou celle des chloroplastes de la cellule végétale (plastoribosomes).
- **liés** par leur grosse sous unités à la face cytosolique des membranes du REG ou celle de la membrane externe de l'enveloppe nucléaire (Planche I).

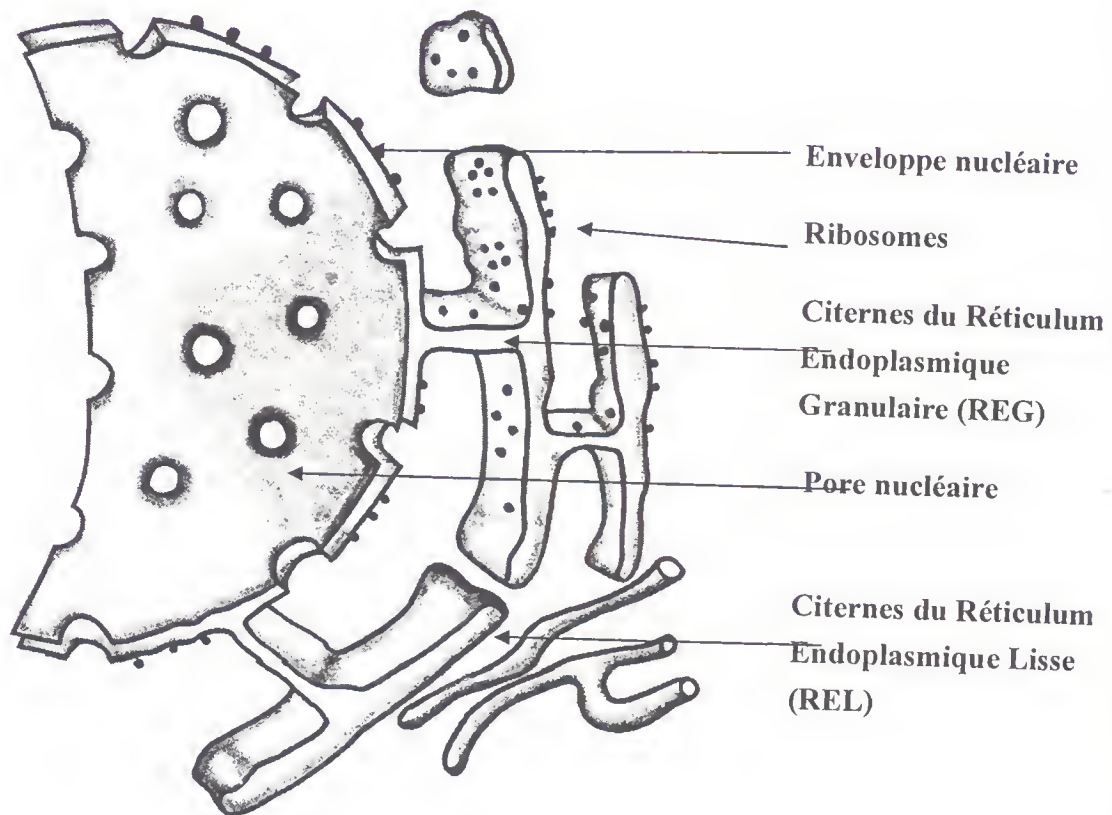


Planche I : Localisation des ribosomes dans la cellule Eucaryote.

3. COMPOSITION CHIMIQUE

3.1 Technique d'isolement

La préparation de fractions ribosomales est différente selon que les ribosomes sont libres ou liés aux membranes (*Planche II*).

Les ribosomes récupérés mis dans un milieu pauvre en Mg^{++} peuvent se dissocier en sous unités qui sédimentent à des vitesses différentes dans le tube de centrifugation (UCD).

Par cette technique on définit ainsi des coefficients de sédimentation exprimés en unités S (du nom de son inventeur SVEDBERG).

Remarque :

Les ribosomes des jeunes hématies et des bactéries sont récupérés à la 2^{ème} UCD

Les coefficients de sédimentation varient selon le type de ribosome :

Origine	Petite sous unité	Grande sous unité	Ribosome entier
Eucaryotes	40S	60S	(80S)
Mitoribosomes	25S	35S	(70S)
Procaryotes	30S	50S	(70S)

3.2 Analyse chimique

Les ribosomes sont essentiellement formés d'eau, d'ARNr et de protéines. Les proportions de ces éléments diffèrent entre les eucaryotes et les procaryotes.

Composants	PROCARYOTES	EUCARYOTES
Eau	70 %	70 %
ARNr	60%	50 %
Protéines (Small & Large)	40%	50%

Homogénat
non filtré



centrifugation



Homogénat
filtré



noyaux et
cytosquelette



mitochondries,
lysosomes et
peroxysomes



microsomes
rugueux et
lisses et grands
polysomes



petits polysomes
et sous unités
ribosomales



fraction
soluble
du
hyaloplasme



Sous fraction microsomes rugueux

détergent

Sous fraction
ribosomes

Sous fraction
membranes

Planche II : Procédé d'isolement des ribosomes.

La composition chimique varie d'une sous unité à une autre :

Sous unité	Petite sous unité		Grande sous unité	
Composants	Protéines	ARNr	Protéines	ARNr
Procaryotes	21S	16S	34L	23S et 5S
Eucaryotes	30S	18S	45L	28S, 5.8S, 5S

Les protéines ribosomiales servent au repliement correct de l'ARNr. De plus, en mettant les ARNr à la bonne place, elles améliorent le fonctionnement du ribosome

En plus de leur rôle structural, il est actuellement bien établi que les ARNr sont doués d'une activité catalytique.

4. BIOGENESE

La biogenèse des ribosomes se réalise dans le nucléole (*voir Chapitre X, fascicule 3*).

5. ROLES

Les ribosomes participent à la protéosynthèse (*Planche III couleur*). Cependant la destinée des différentes protéines varie selon qu'il s'agisse de protéines synthétisées par les polysomes libres ou les polysomes liés.

En effet les polysomes libres dans le hyaloplasme produisent :

- des protéines structurales et fonctionnelles sédentaires comme les protéines du cytosquelette, les enzymes des différentes voies métaboliques et les protéines des faces cytosoliques de la membrane plasmique et des membranes d'enveloppe (Système endomembranaire).
- des protéines destinées à d'autres organites grâce à des signaux d'adressage spécifiques, tel le cas pour certaines protéines mitochondriales, les protéines des peroxysomes et les protéines structurales du noyau (pore nucléaire, chromatine, nucléole) (*Planche IV*).

Les polysomes liés synthétisent des protéines essentiellement destinées à l'exportation (*voir Chapitre VI, fascicule 2*).

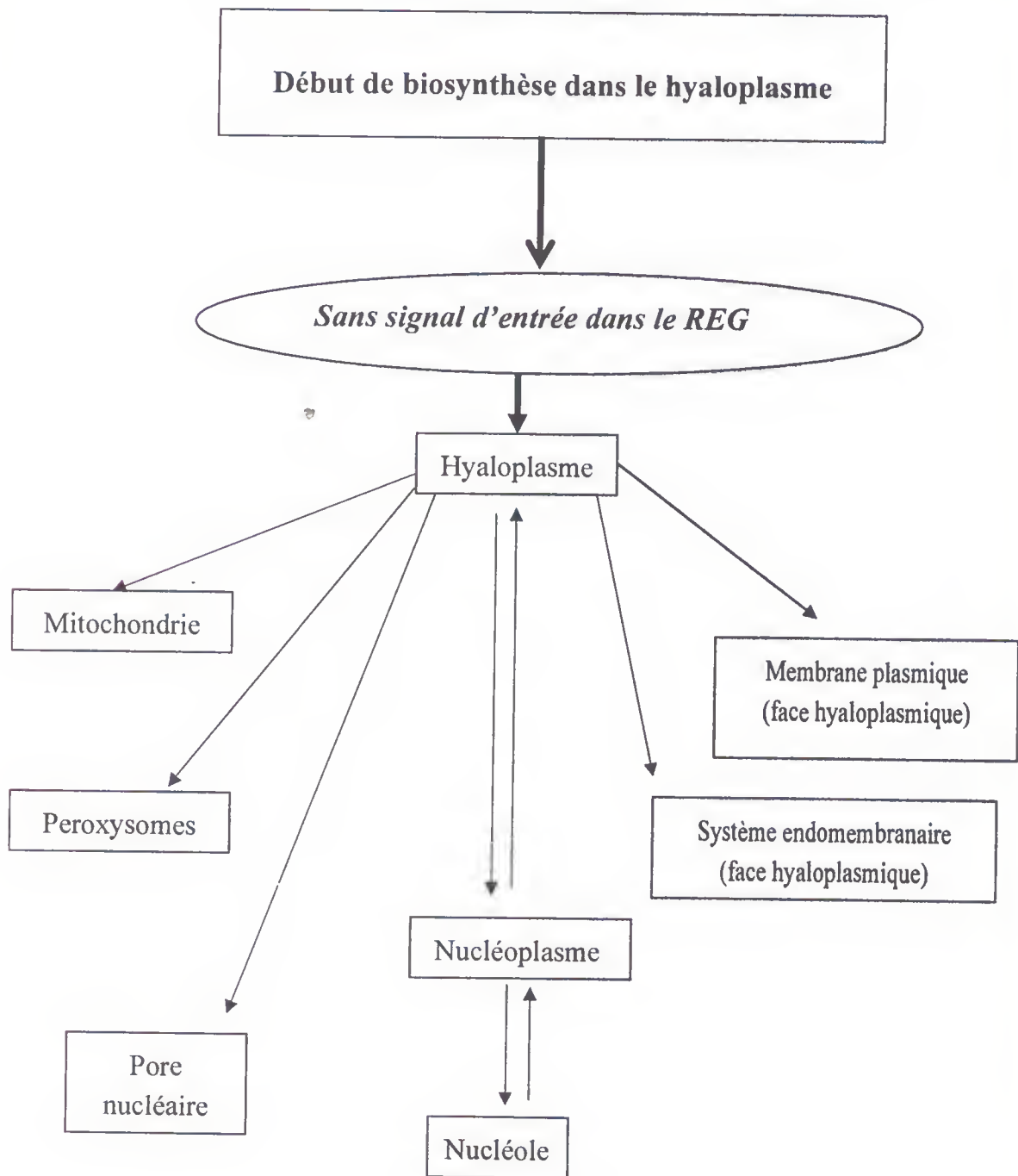


Schéma 2 : Destinée des protéines synthétisées par les polysomes libres.

Ce qu'il faut retenir :

Les ribosomes, particules denses aux électrons sont de nature ribonucléoprotéique. Ils sont libres dans le hyaloplasme ou liés aux membranes du réticulum endoplasmique et de l'enveloppe nucléaire.

Ils sont impliqués dans la synthèse de l'ensemble des protéines cellulaires (à l'exception de 13 protéines mitochondriales).

Les ribosomes sont formés dans le nucléole.

LES PEROXYSOMES

GENERALITES

Les peroxysomes sont des organites hyaloplasmiques vésiculaires.

Ils sont présents dans toutes les cellules eucaryotes. Ces structures sont très abondantes dans les cellules rénales et hépatiques (environ 1000 peroxysomes occupant 1% du volume cellulaire) ; cependant leur nombre s'adapte aux besoins de la cellule.

Les peroxysomes permettent des fonctions de catabolisme de nombreux substrats par utilisation de l'oxygène (comme les mitochondries).

1. ULTRASTRUCTURE

Morphologiquement les peroxysomes ne présentent aucun caractère particulier.

En coupe ultrafine les peroxysomes se présentent comme des granules ovoïdes délimités par une cytomembrane tristratifiée de 60Å d'épaisseur qui isole du hyaloplasme une matrice d'aspect variable.

En effet chez de nombreuses espèces (excepté l'homme et de nombreux primates) la matrice est constituée d'un matériel finement granulaire dans lequel peuvent baigner des inclusions à structure cristalline occupant la région centrale : les nucléoides (urate oxydase)*. Chez l'homme la matrice est homogène

La taille des peroxysomes dépend du type cellulaire ; elle peut atteindre 1.5 µm dans la cellule hépatique ou moins de 0,25 µm dans d'autres types cellulaires.

Les peroxysomes peuvent être dispersés dans le hyaloplasme ou associés à d'autres organites ou inclusions cytoplasmiques comme les mitochondries, les globules lipidiques ou les chloroplastes dans la cellule végétale. Ces relations morphologiques traduisent des relations fonctionnelles.

Dans la cellule, les peroxysomes s'associent les uns aux autres par de très fins canalicules ; ils constituent de ce fait un réseau de peroxysomes caniculaires totalement indépendant du système endomembranaire.

2. COMPOSITION CHIMIQUE

2.1 Technique d'isolement

On isole les peroxysomes par UCD à partir d'un homogénat de cellules animales (hépatiques ou rénales) ou de cellules végétales (feuilles de tournesol, d'épinard ou de pomme de terre..).

**L'urate oxydase catalyse l'oxydation de l'acide urique produit du métabolisme des bases puriques (adénine et guanine) entrant dans la constitution des acides nucléiques ou de certains nucléotides. Elle est présente dans la région paracristalline de la matrice des peroxysomes chez certaines espèces.*

Après choc osmotique on sépare les sous fractions membranaires et le contenu matriciel par UGD du deuxième culot.

2.2 Analyse biochimique

La membrane est constituée de 30% de phospholipides et 70% de protéines.

A la différence des protéines du réticulum endoplasmique les protéines membranaires peroxysomales ne sont pas N glycosylées ; elles sont entièrement synthétisées dans le hyaloplasme.

La pauvreté de la membrane en cholestérol la rend très fluide.

Elle est perméable à l'eau, aux petites molécules comme l'oxygène, les acides aminés, acides gras à longue chaîne carbonée ($C > 22$)

Parmi les protéines membranaires, certaines sont des transporteurs d'électrons (ex : une Cytochrome P450 dont le site actif se jette dans le hyaloplasme) ; elles catalysent l'hydroxylation des molécules endogènes ou exogènes.

D'autres telles les peroxines ATPasiques participent à l'importation de protéines hyaloplasmiques.

Enfin un autre groupe de protéines participent à l'activation des lipides transloqués.

La matrice des peroxysomes renferme plusieurs familles d'enzymes. On y retrouve principalement :

- les oxydases sont capables d'utiliser l'oxygène (traversant la membrane par diffusion simple) comme accepteur d'électrons pour oxyder un substrat ; l'oxygène est alors réduit sous forme de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou l'eau oxygénée.



- les peroxydases ou catalases : l'eau oxygénée produite dans la cellule est très réactive ; elle est utilisée par les peroxydases pour oxyder d'autres substrats. Le peroxyde d'hydrogène est alors réduit sous forme de molécules d'eau.



Remarque :

Les oxydations réalisées dans les peroxysomes dégagent de l'énergie. Cette dernière, contrairement à celle qui est produite dans les mitochondries n'est pas transformée en ATP, mais dissipée sous forme de chaleur.

3. ROLES

Les peroxysomes interviennent dans de nombreuses réactions d'oxydations.

Oxydation de l'acide urique:

Les nucléotides provenant de l'hydrolyse des acides nucléiques sont dégradés en bases pyrimidiques ou puriques. Ces dernières sont soit réutilisées pour la biosynthèse de nouveaux nucléotides ou d'acides nucléiques, soit dégradées à leur tour. Les purines (adénine et guanine) sont catabolisées chez l'homme comme chez les oiseaux en acide urique lequel est éliminé essentiellement par la voie rénale. A l'exception de l'homme, la présence de l'urate oxydase conduit à la dégradation poussée des purines en urée.

Oxydation des acides gras :

Grâce aux oxydases, les peroxysomes participent à la β oxydation des acides gras à chaîne longue (au delà de 22 carbones telles que les prostaglandines) en chaîne courte (moins de 12 carbones) avec libération de molécules d'acétyl CoA (*Schéma 1 couleur*). L'acétyl CoA ainsi que les molécules d'acide gras sont ensuite transférés à la mitochondrie pour y être dégradés. Les produits de dégradation quittent ensuite la mitochondrie pour participer à la production de glucose dans le cytosol : c'est la néoglucogenèse hyaloplasmique.

Oxydation des dérivés du cholestérol :

Par oxydation des dérivés du cholestérol, les peroxysomes participent à la formation dans le foie des acides biliaires.

Oxydation de l'alcool :

Dans les cellules de foie ainsi que dans les cellules rénales, les peroxysomes participent aux réactions de transformation de l'alcool grâce aux peroxydases et aux cytochromes P450. Ainsi dans le foie 25 à 50% de l'alcool consommé est transformé en acétaldéhyde.

Remarque :

Chez les végétaux supérieurs, les peroxysomes sont liés au processus de la photorespiration.

4. BIOGENESE

Les peroxysomes se renouvellent de façon permanente. Dans les hépatocytes, la durée de vie des peroxysomes est estimée à 3.5 jours. Ils sont détruits dans un compartiment spécialisé du REL par autophagie.

Diverses techniques, en particulier de marquage, démontrent que les peroxysomes se forment par bourgeonnement du réseau canaliculaire préexistant. Ce bourgeonnement est suivi d'une séparation des bourgeons et de leur croissance. On dit que les peroxysomes s'auto répliquent (*Schéma 2 et Schéma 3 couleur*).

Les protéines membranaires sont synthétisées par les polysomes libres du hyaloplasme. Les phospholipides, nécessaires à la fabrication de nouvelles membranes, sont importés du REL.

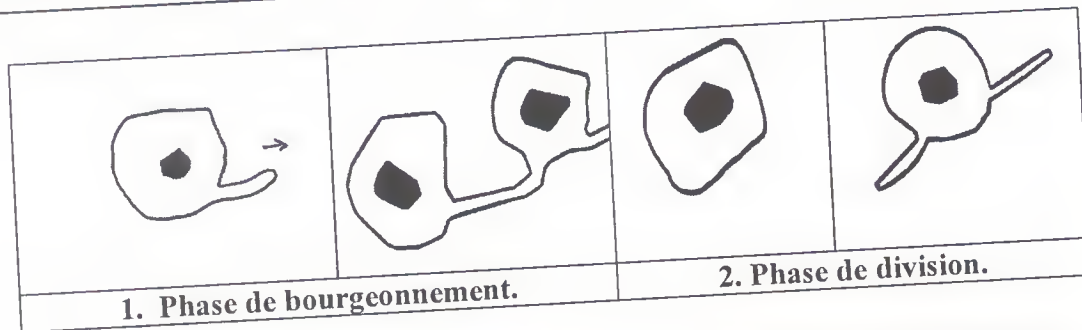


Schéma 2 : Aspects morphologiques de la biogenèse des peroxysomes.

Les gènes de la régulation de la croissance et du renouvellement des peroxysomes ont récemment été isolés ; ils sont nommés chez l'homme gènes PAF (peroxysomal assembly factor). Ils codent pour toutes les protéines membranaires et matricielles peroxysomales.

5. PATHOLOGIE

Chez l'homme plusieurs maladies héréditaires liées au dysfonctionnement des peroxysomes sont connues. Elles perturbent soit la biogenèse de ces organites soit l'activité ou l'importation de leurs enzymes. Ces maladies génétiques sont létales, récessives par mutation d'un ou plusieurs gènes codant les enzymes peroxysomales. Ex : les maladies de Zellweger, de NALD (neonatale adrenoleucodystrophy), de Refsum.....

Ce qu'il faut retenir :

Les peroxysomes constituent dans les cellules, un réseau canaliculaire indépendant du système endomembranaire.

L'ensemble de leurs constituants est synthétisé dans le hyaloplasme, puis leur est adressé.

Leur matrice renferme :

- des oxydases intervenant dans l'oxydation de divers substrats qui conduisent à la production d'eau oxygénée (H_2O_2),
- des peroxydases qui convertissent H_2O_2 toxique en eau.

LA MITOCHONDRIE

GENERALITES

La mitochondrie est un organite clos des cellules eucaryotes aérobies. Son rôle spécifique est la transformation énergétique cellulaire. En effet les mitochondries sont abondantes dans toutes les cellules qui réclament un apport d'énergie permanent. Ainsi, dans l'hépatocyte on compte 1700 mitochondries soit 22% du volume cellulaire ; l'ovule en renferme plus de 3000 et la pièce intermédiaire du spermatozoïde environ 24. Cependant ce nombre est régulé en fonction de l'activité métabolique de la cellule

Sa deuxième spécificité est qu'elle possède son propre génome.

Bien qu'elle soit limitée par une membrane, la mitochondrie ne fait pas partie du système endomembranaire.

1. ULTRASTRUCTURE

L'observation du chondriome (ensemble des mitochondries) dans de nombreuses cellules a montré une grande variabilité de leur morphologie. Ainsi elles peuvent se présenter :

- en forme de bâtonnets d'environ $7\mu\text{m}$ de long, parfois ramifiées, comme dans le pôle basal des cellules rénales où elle sont immobilisées par nécessité d'un apport important en énergie.
- en forme de sphères, d' $1\mu\text{m}$ de diamètre environ, mobiles dans le hyaloplasme grâce à l'intervention des microtubules et des filaments d'actine.

Trois techniques sont utilisées pour l'étude ultrastructurale de la mitochondrie : les coupes minces, le cryodécapage et la coloration négative.

1.1 Technique des coupes minces

Elle montre que la mitochondrie présente deux membranes d'enveloppe délimitant deux compartiments : l'espace intermembranaire et la matrice mitochondriale (Schéma 1).

- la membrane externe continue et tristratifiée mesure 60\AA d'épaisseur.
- la membrane interne tristratifiée de 60\AA , forme des replis, vers l'intérieur, appelés crêtes mitochondriales. Cette différenciation entraîne une augmentation de sa surface d'un facteur de 3 par rapport à celle de la membrane externe.

Le nombre de crêtes est corrélé à la demande de la cellule en ATP ; ainsi les crêtes mitochondriales d'une cellule cardiaque sont 3 fois plus nombreuses que celles d'un hépatocyte.

La morphologie des crêtes diffère selon le type d'activité cellulaire. On distingue :

- des crêtes de forme lamellaire (en saccules) allongées suivant le petit axe de la mitochondrie, dans les cellules qui synthétisent des protéines enzymatiques comme pour les acini pancréatiques (*Schéma 2*)
- des crêtes de forme tubulaire (en doigt de gant) dans les cellules qui synthétisent des hormones stéroïdes cas des cellules de la corticosurrénale et des cellules de Leydig.
- des crêtes allongées mais de section triangulaire ou prismatique comme dans les astrocytes du tissu nerveux.

Les deux membranes d'enveloppe présentent des zones d'accolement transitoires permettant des échanges entre le hyaloplasme et la matrice.

- La matrice mitochondriale apparaît comme une substance finement granulaire elle renferme (*Schéma 1*) :

- des mitoribosomes caractérisés par une taille réduite ($\leq 25\text{nm}$) et une sensibilité à certains antibiotiques ;
 - de l'ADN circulaire organisé en double hélice présent en plusieurs copies (5 à 10);
 - des granules denses aux électrons d'environ 50 nm de diamètre riches en ions Ca^{++} et Mg^{++} .
- L'espace intermembranaire dont la structure se rapproche de celle du hyaloplasme.

1.2 Technique de cryodécapage

Elle montre, la présence de particules intramembranaires dont la densité diffère entre les deux faces d'une même membrane et entre les deux membranes. Ainsi la densité de ces particules dans la membrane externe ($3500/\mu\text{m}^2$) dépasse celle de la membrane plasmique.

1.3 Technique de coloration négative

Elle permet de visualiser des complexes moléculaires décrits sous le nom de sphères pédonculées puis appelées ATPosomes ou ATP synthétases (*Schéma 3 couleur*).

Chaque ATPosome est composé d'une tête sphérique (F_1) qui fait saillie dans la matrice et d'une base (F_0) enchâssée dans la membrane.

2. COMPOSITION CHIMIQUE

2.1 Technique d'isolement

Les mitochondries sont récupérées au deuxième culot d'une UCD. Les 4 sous fractions (membrane interne, membrane externe, contenu inter membranaire et matrice) sont obtenues après UGD.

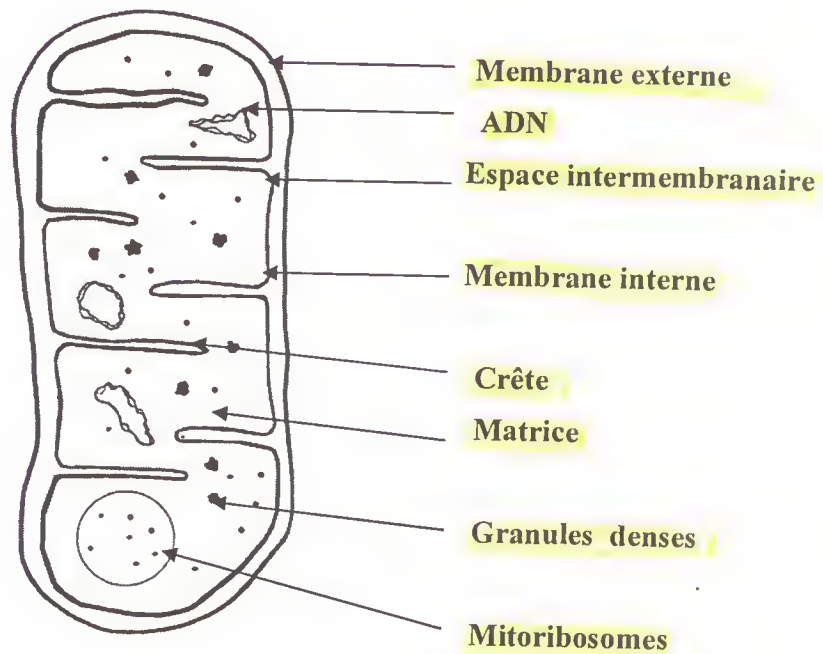
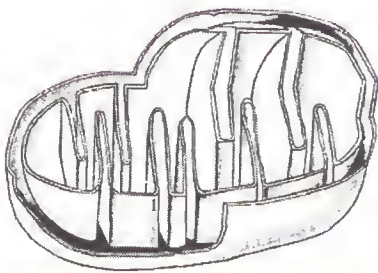
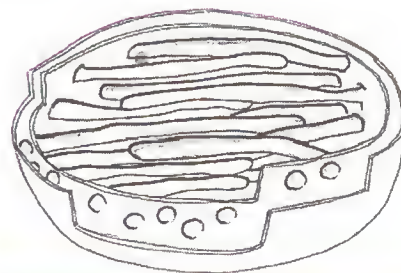


Schéma 1 : Ultrastructure de la mitochondrie.



Mitochondrie à crêtes lamellaires

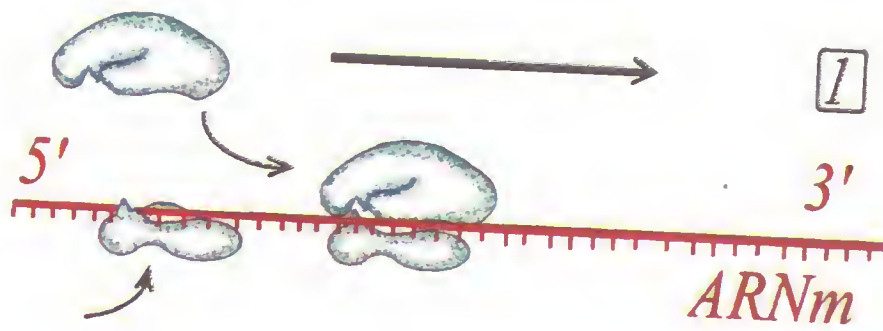


Mitochondrie à crêtes tubulaires

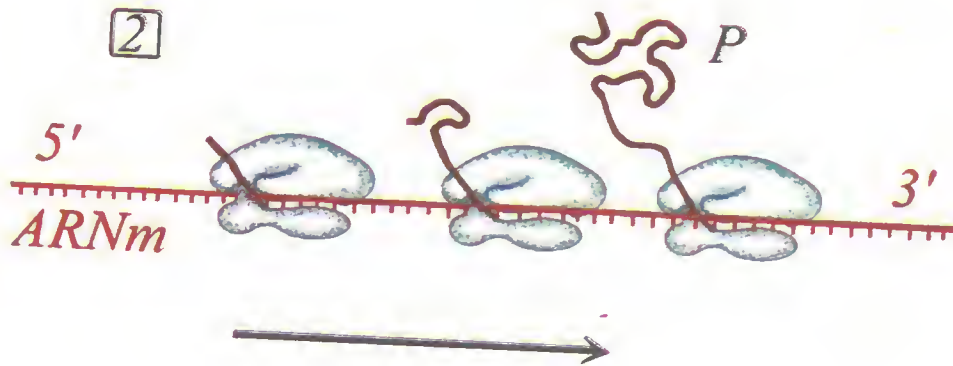
Schéma 2 : Morphologies des crêtes mitochondriales.

2.2 Analyse chimique

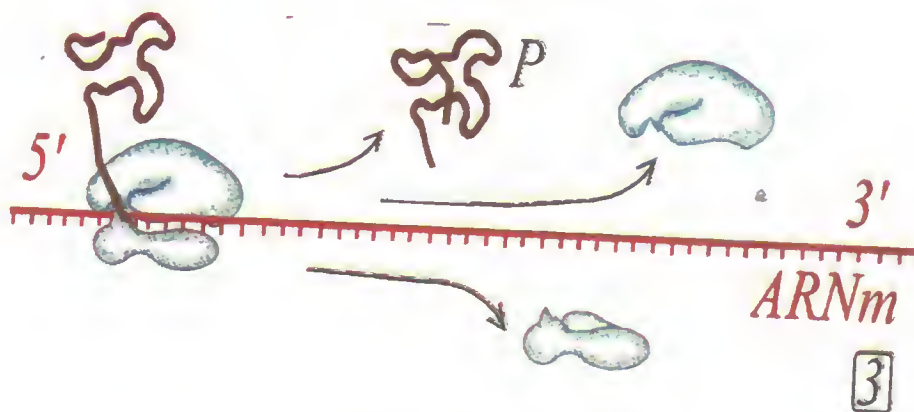
Composant	Protéines / enzymes	Fonctions
Membrane externe	Porines : protéines transmembranaires, formant des canaux d'une ouverture de 2 à 3nm.	-Transport passif d'ions et de petites protéines (PM < 10 kD). -Interaction avec les MAP des microtubules.
Espace intermembranaire	- Protons H^+ -Protéines comme la procaspase activée par le cytochrome C.	- Implication dans l'apoptose.
Membrane interne (Schéma 4 couleur)	-Présence de cardiolipines - 4 complexes enzymatiques transmembranaires de la chaîne respiratoire : complexe I: NADH-déshydrogénase. complexe II : succinate déshydrogénase. complexe III : ubiquinol- oxydase. complexe IV : cytochrome C oxydase. - l'ATP synthase Système antiport ADP/ ATP	Imperméable aux ions et notamment aux protons -assurent le transport des électrons et des protons et créent un gradient électrochimique. -F ₀ joue le rôle d'un canal permettant le retour des protons vers la matrice. - F ₁ permet la phosphorylation de l'ADP en ATP - Permet le passage des molécules d'ATP formées vers l'espace intermembranaire et donc vers le hyaloplasme.



1. Amorçage.



2. Elongation.



3. Terminaison.

Planche III : Etapes de la synthèse protéique.

P = polypeptide synthétisé.

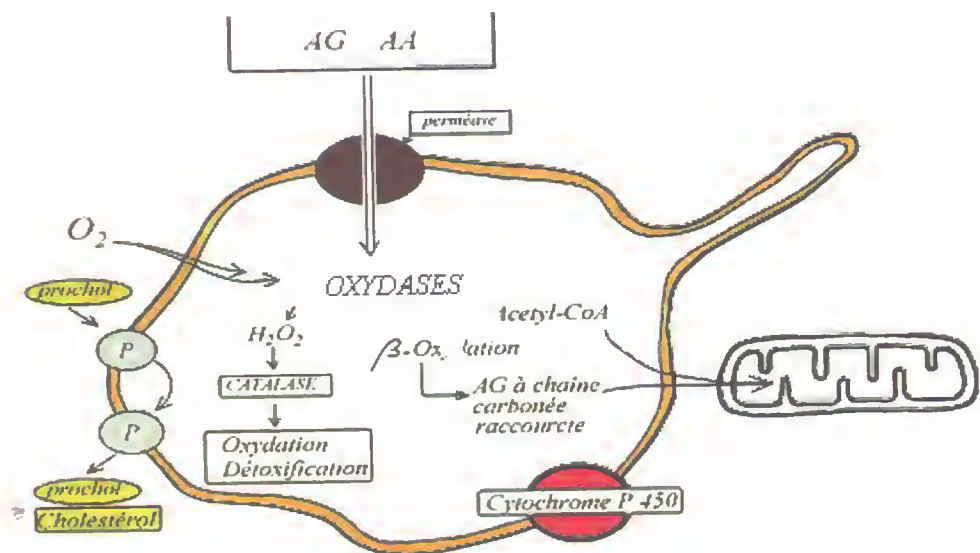


Schéma 2 : Fonctions du peroxysome.

AA = acides aminés ; AG = acides gras ;
Prochol = précurseur du cholestérol ; P = perméases.

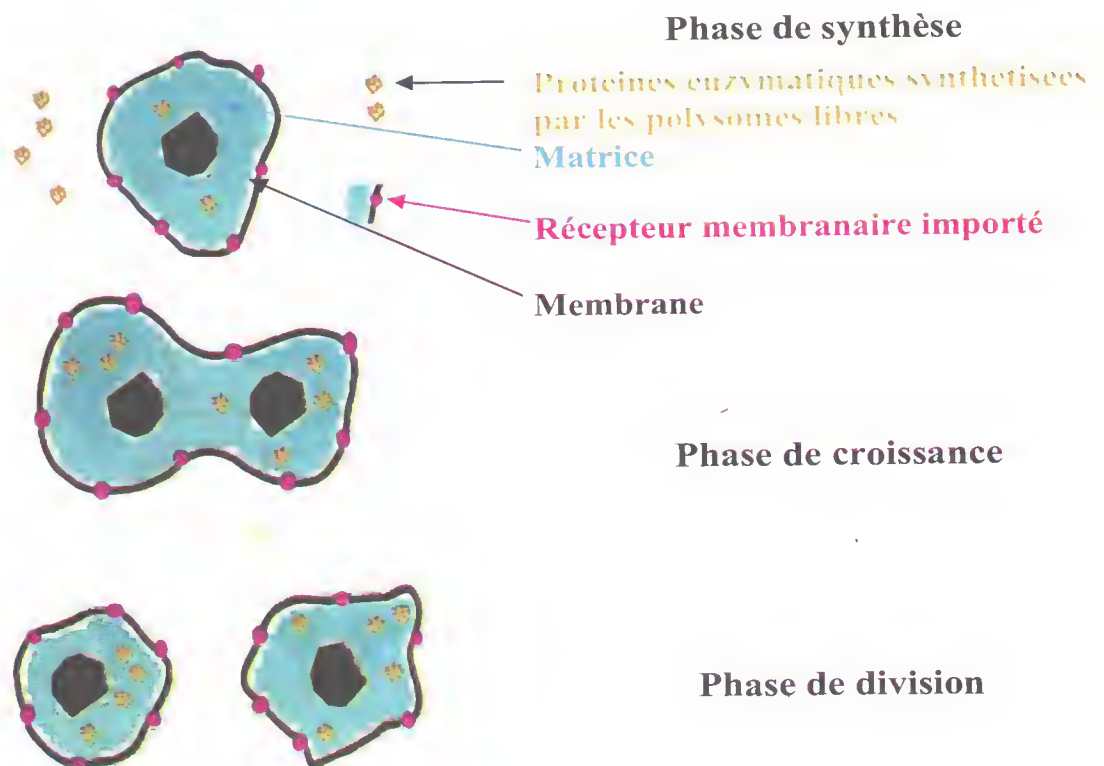


Schéma 3 : Aspects moléculaires de la biogenèse et du renouvellement des peroxysomes.

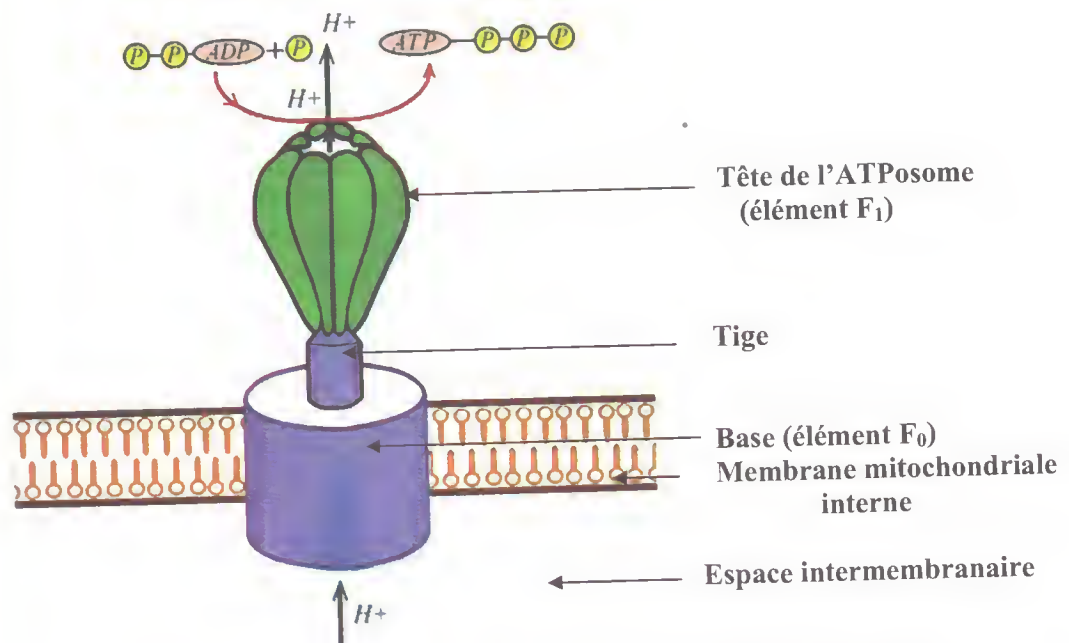


Schéma 3 : ATP synthase de la membrane mitochondriale interne.

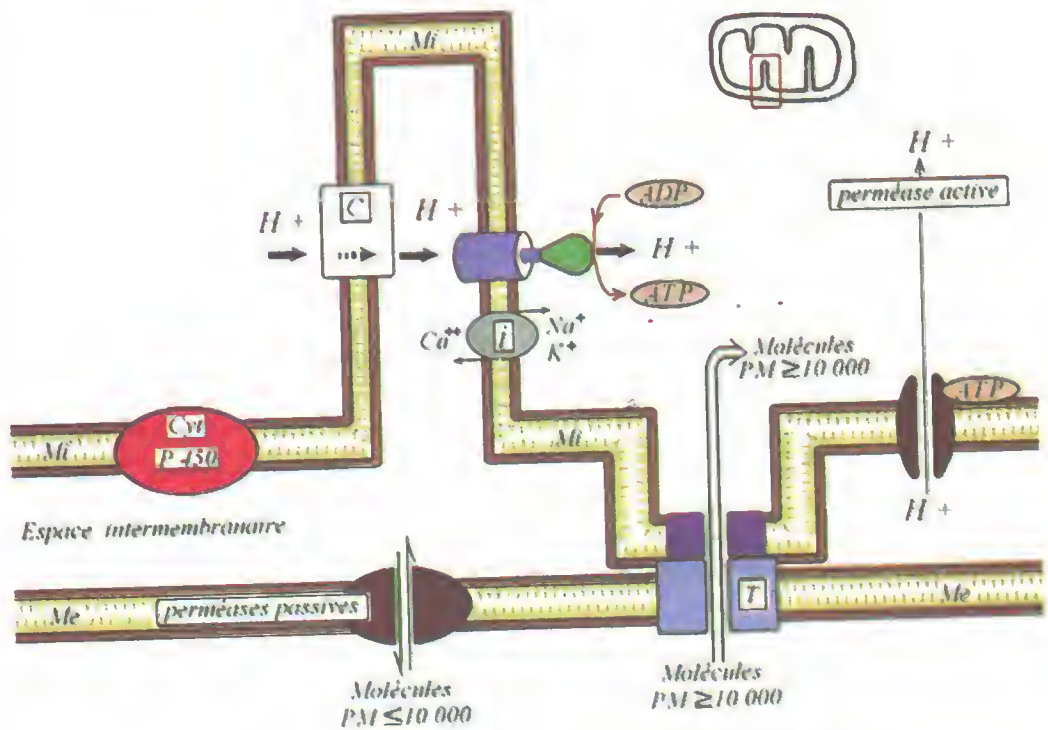
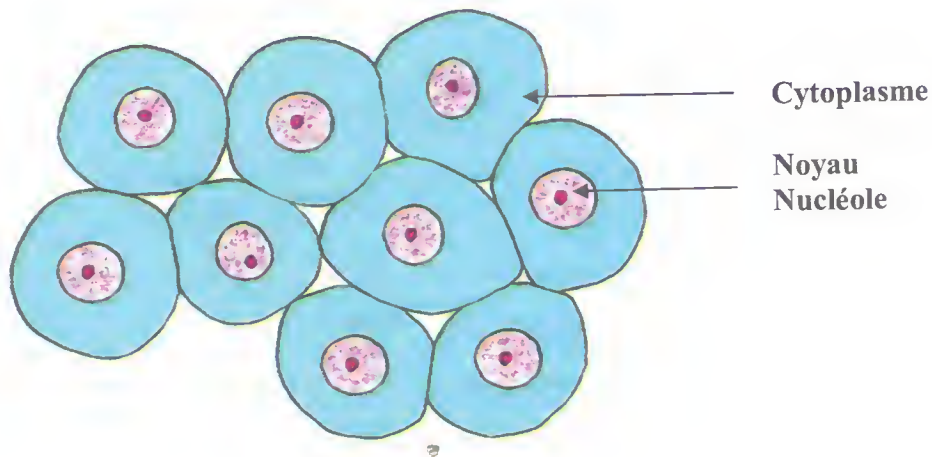
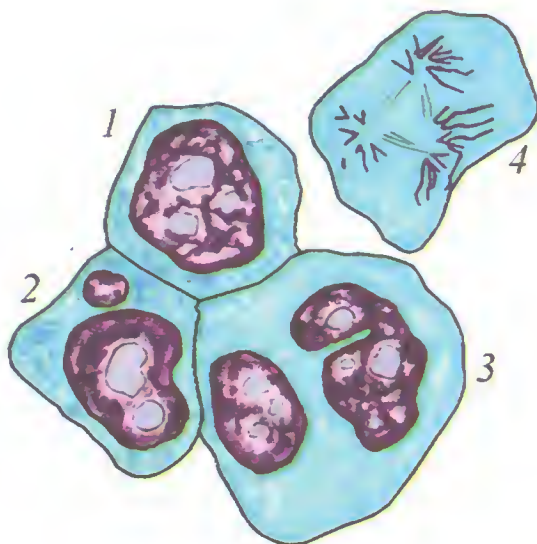


Schéma 4 : Constituants de la chaîne respiratoire.

Mi : membrane interne ; Me : membrane externe ; C : chaîne respiratoire ;
i : canal ionique ; T : complexes de translocation des zones d'accolement.



A. Amas de cellules normales



En 1, 2 et 3 : cellules cancéreuses en interphase.

La chromatine est très colorée. Les nucléoles très volumineux.

La membrane nucléaire épaissie et de contour irrégulier.

Le rapport nucléoplasmique est élevé.

4. Cellule cancéreuse en mitose. Remarquez l'existence de trois pôles de migration des chromosomes et l'inégalité de répartition de ces derniers.

B. Amas de cellules cancéreuses

Planche I : Anomalies des cellules cancéreuses comparées aux cellules normales du même tissu.

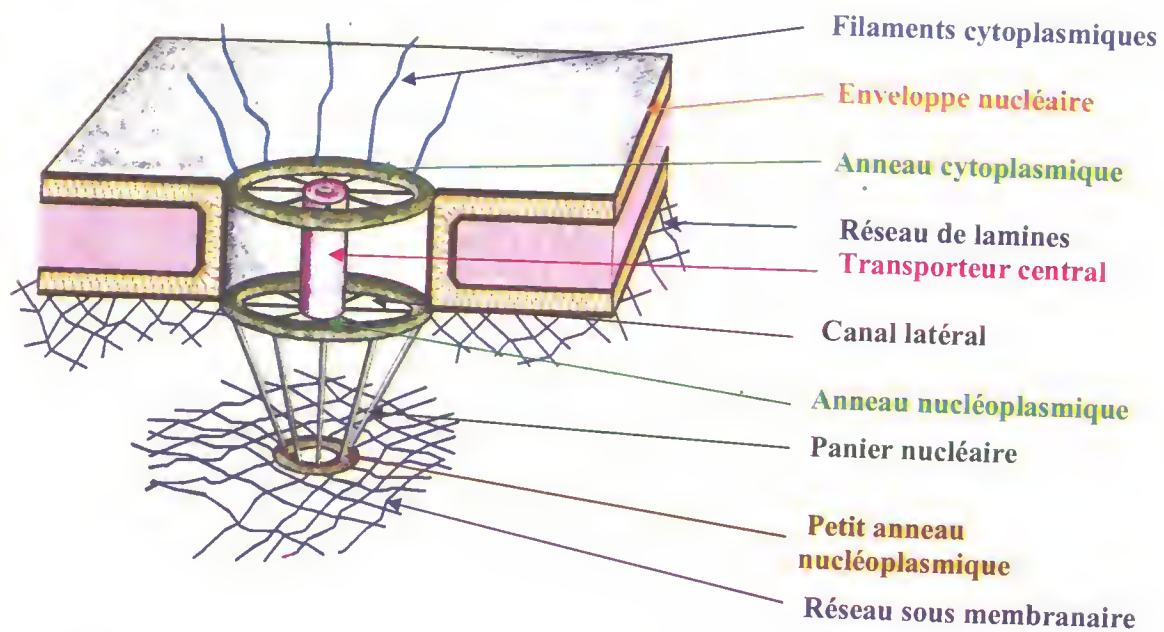
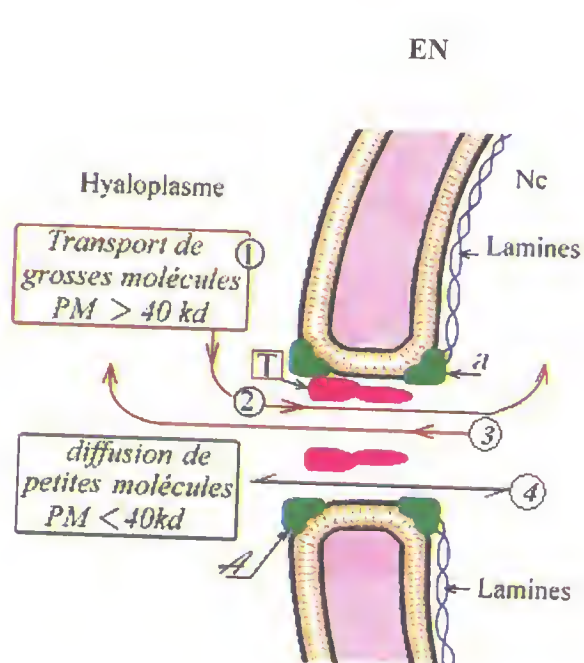


Schéma 2 : Aspect tridimensionnel du pore nucléaire.



- EN : enveloppe nucléaire
 Nc : nucléoplasme
 T : transporteur central
 A : anneau cytoplasmique
 a : anneau nucléoplasmique
1. importation
 2. translocation active par le canal central
 3. exportation
 4. transport passif au travers des canaux latéraux

Schéma 3 : Voies de transport nucléo plasmique au travers du pore nucléaire.

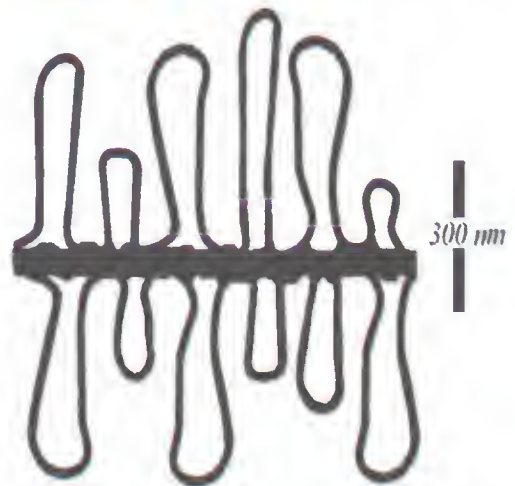
A. Double hélice d'ADN



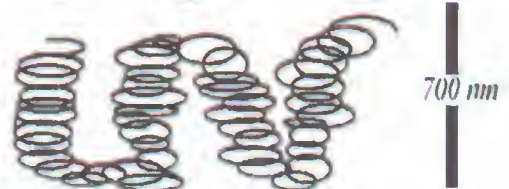
B. Fibre nucléosomique en chapelet de perles. Les filaments d'ADN sont combinés aux protéines Histones H_1 ; H_2 ; H_3 et H_4 .



C. Fragment d'un chromosome décondensé.



D. Fragment d'un chromosome condensé en métaphase.



E. chromosome métaphasique.



Planche III : Les différents degrés de compaction de l'ADN nucléaire.

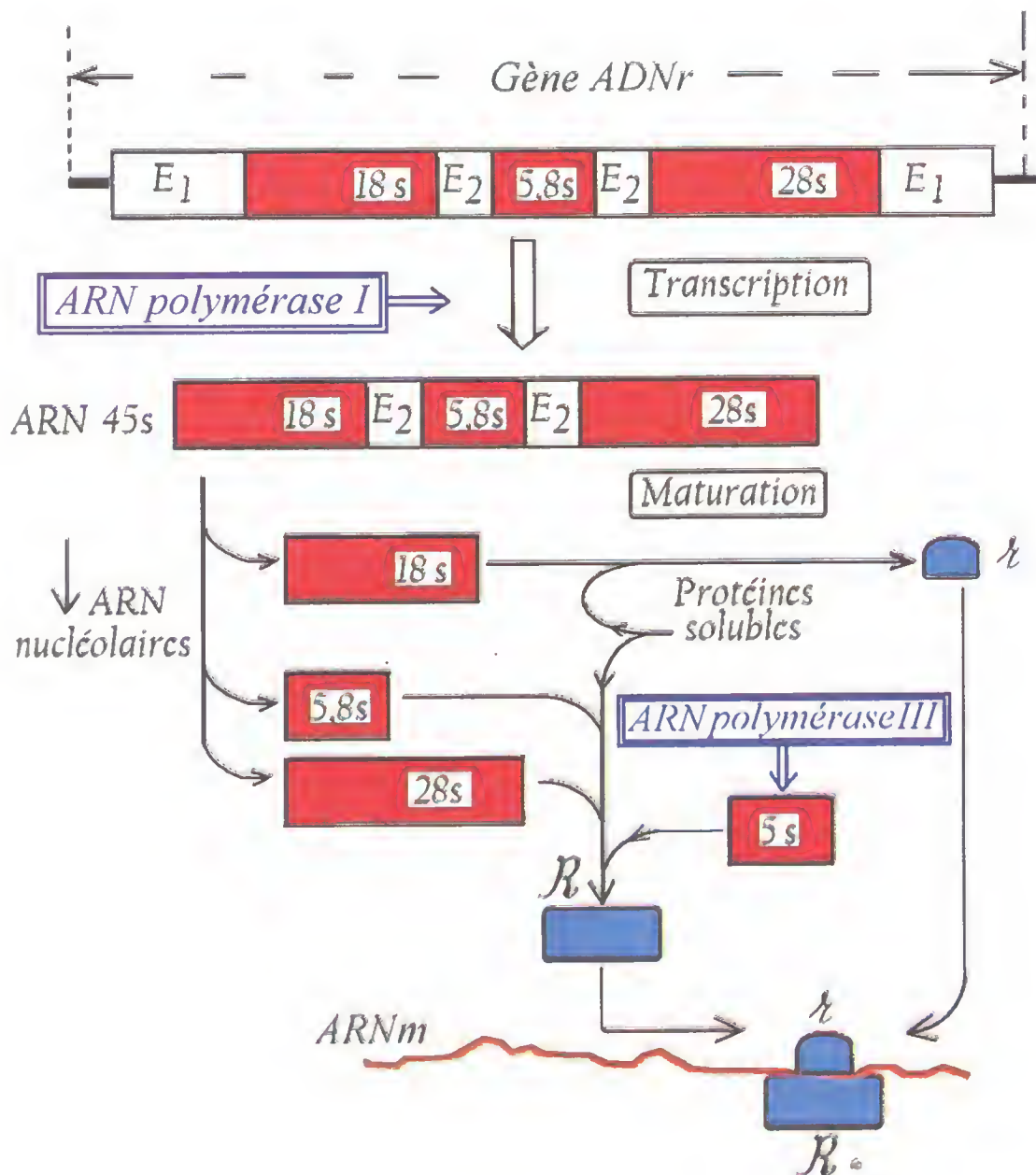


Planche V : Biogenèse des ribosomes 80S.

R = grande sous unité du ribosome ; r = petite sous unité du ribosome ;
 E_1 = espaceur intergénique ; E_2 = espaceur intragénique.

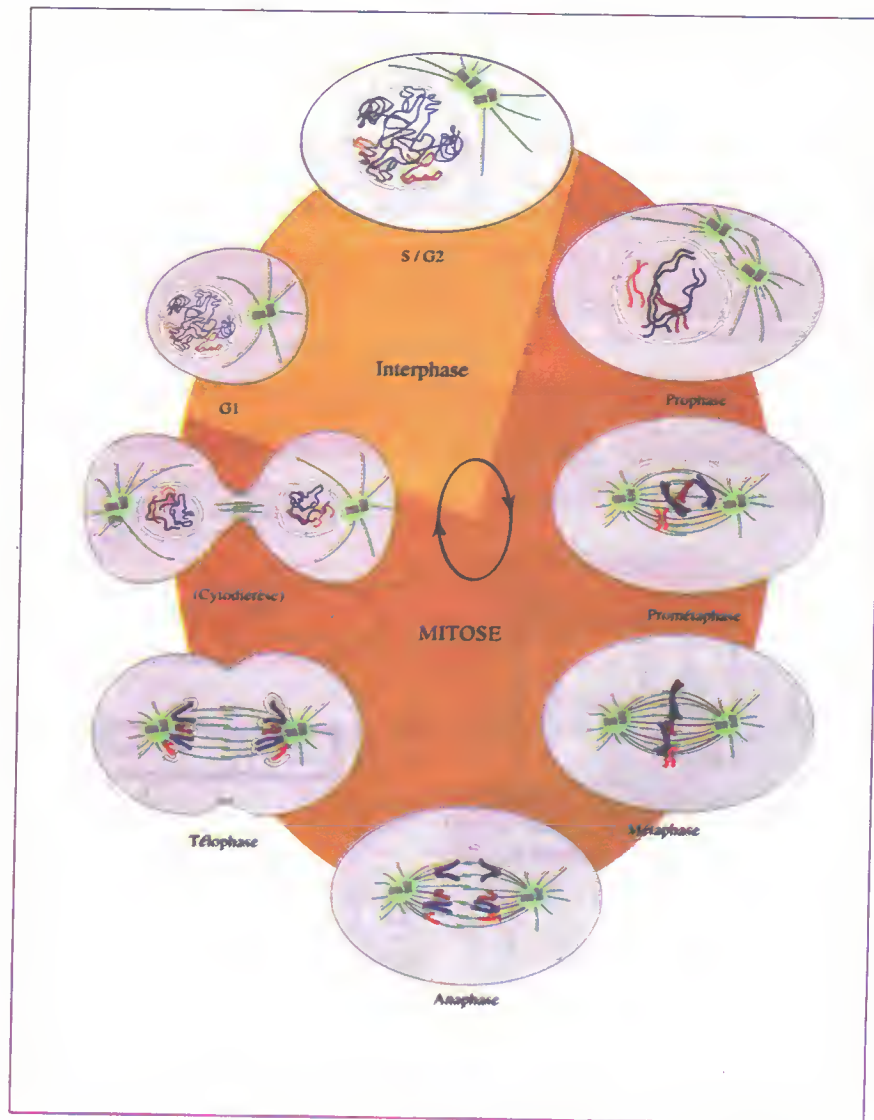


Schéma 5: Le cycle cellulaire.

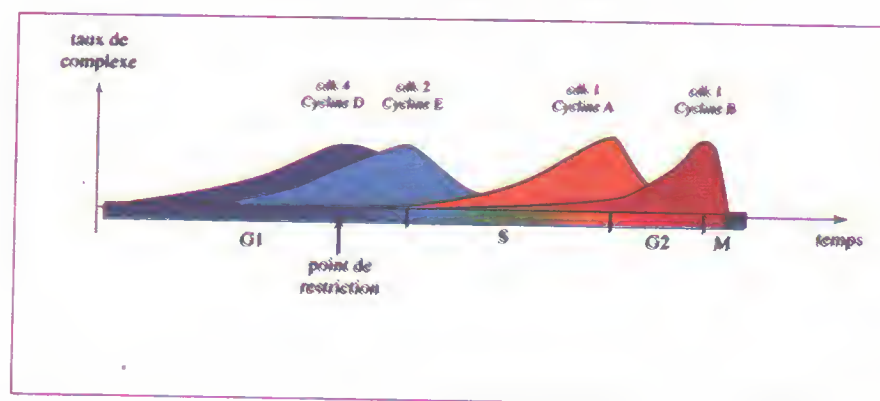


Schéma 6: Abondance des complexes cdk / cycline au cours du cycle cellulaire.

<p>Membrane interne (Schéma 4 couleur)</p>	<p>Au niveau des zones d'accolement temporaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 complexes protéiques d'importation * Le complexe de translocation de la membrane externe (TOM : Translocation Outer Membrane). * Le complexe de translocation de la membrane interne (TIM : Translocation Inner Membrane) * Le complexe d'importation du cholestérol. - les mégacanaux dont la composition chimique est non entièrement élucidée 	<ul style="list-style-type: none"> - constituent des sites d'importation et d'exportation entre le hyaloplasme et la matrice de diverses molécules (protéines adressées aux mitochondries, ADN et ARN polymérase, cholestérol pour la synthèse des hormones stéroïdes) - impliqués dans le déclenchement des premières étapes de l'apoptose (ouverture des mégacanaux et sortie d'ions Ca^{++}, des procaspases et des cytochromes C dans le hyaloplasme).
<p>Matrice</p>	<p>Les systèmes enzymatiques intervenant dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la βoxydation des acides gras, - la décarboxylation de l'acide pyruvique, - le cycle de Krebs. <p>Toutes les classes d'acides nucléiques :</p> <p>mt ADN circulaire présent en 5 à 10 copies, mt ARNm,</p> <p>mt ARNt, 2 mt ARNr formant les mitoribosomes de 25nm de diamètre.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Formation d'acétyl CoA - Production du CO_2, de l'ATP et des coenzymes réduits. - Synthèse des protéines mitochondriales

3. RÔLES

En plus de son rôle majeur dans la **respiration cellulaire**, la mitochondrie exerce d'autres fonctions en coopération avec d'autres organites.

Ainsi elle **intervient avec le REL dans la biosynthèse des phospholipides membranaires** ou des phospholipides d'exportation (dans les cellules stéroïdes).

La mitochondrie **participe à la synthèse du cholestérol** en échangeant des métabolites avec le cytosol, le peroxysome et la face cytosolique du réticulum.

Les métabolites produits par **le cycle de Krebs** constituent des **précurseurs pour plusieurs voies métaboliques** : la néoglycogénèse, la biosynthèse des acides gras et des acides aminés.

Le **génome mitochondrial** lui confère une **autonomie partielle** par rapport au génome nucléaire, seulement 13 protéines sur 500 y sont synthétisées.

Les mitochondries jouent un rôle majeur dans le **déclenchement et la régulation de la mort cellulaire** qu'elle soit **programmée (apoptose)** ou **accidentelle (nécrose)**.

4. BIOGENESE

Les mitochondries proviennent de la **division des mitochondries préexistantes** (mitochondries héritées de l'ovule).

La division se produit de manière indépendante des divisions de la cellule hôte, mais **sous le contrôle du noyau**.

Les mitochondries se divisent selon **deux modalités** :

- **la partition** qui débute par la croissance d'une crête partageant la matrice en deux compartiments (*Schéma 5 A*)
- **la segmentation** qui se fait par étranglement de l'organite (*Schéma 5 B*).

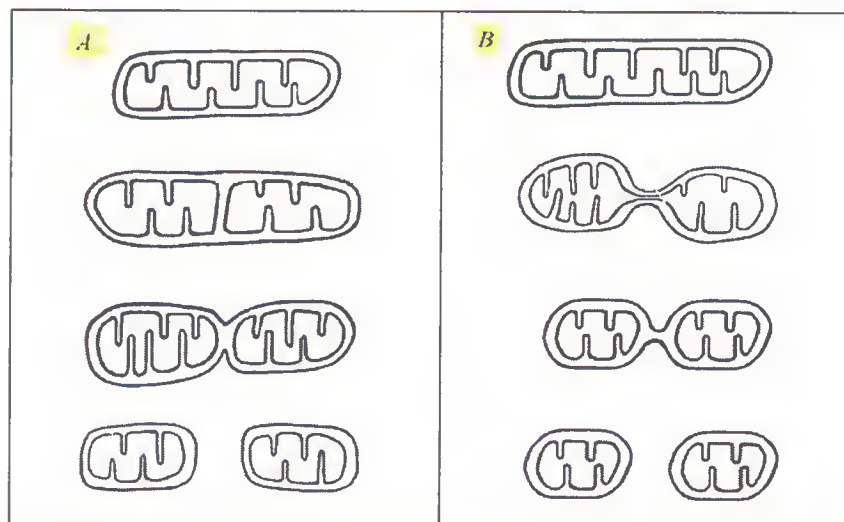


Schéma 5 : Modalités de la biogenèse des mitochondries.

Ce qu'il faut retenir :

La mitochondrie est un **organite délimité par une double membrane.**

A la différence des autres organites, les mitochondries **possèdent leur propre génome.**

Comme les peroxysomes, elles **ne font pas partie du système endomembranaire.**

A l'inverse des peroxysomes, les mitochondries **réalisent des réactions d'oxydation** qui s'accompagnent d'une production d'énergie sous forme d'ATP et d'une **production de gaz carbonique** : c'est la **respiration cellulaire.**

Elles jouent un rôle majeur dans **l'apoptose.**

LE NOYAU INTERPHASIQUE ET LE CYCLE CELLULAIRE

A / LE NOYAU INTERPHASIQUE

GENERALITES

Chez les organismes eucaryotes, le noyau est le compartiment cellulaire, qui renferme le matériel génétique (ADN) de la cellule et contrôle l'ensemble de ses activités. A l'interphase, il apparaît comme une masse fortement colorable.

Chez les mammifères, le noyau est présent dans tous les types cellulaires à l'exception des hématies et des kératinocytes.

Les cellules renferment habituellement un seul noyau mais il existe des exceptions, c'est le cas des cellules binucléées du foie et plurinucléées du muscle.

Globalement le noyau adapte sa forme à celle de la cellule qui le porte. Elle serait également liée à l'activité cellulaire.

La position du noyau dans la cellule est également variable, elle dépend de l'état embryonnaire ou différencié de la cellule et de l'importance des réserves élaborées ; ainsi il peut être central dans les cellules embryonnaires, basales dans les cellules exocrines et périphériques dans les adipocytes.

La taille du noyau est comprise entre 10 et 20µm. Elle est fonction de la quantité de chromatine.

Le volume nucléaire est fixe pour un même type cellulaire mais varie d'un type à un autre. Ainsi on définit le rapport nucléo-cytoplasmique (RNP) exprimé de la manière suivante :

$$\text{RNP} = \text{Volume nucléaire (Vn)} / \text{Volume cytoplasmique (Vc)}.$$

Ce rapport est élevé dans les cellules souches et les cellules jeunes ; il est faible dans les cellules différenciées adultes. Le RNP spécifique de l'espèce est atteint au stade blastula et diminue au cours du vieillissement.

Ces critères sont utilisés pour le diagnostic des cellules tumorales (*Planche I couleur*).

Le noyau est composé de l'extérieur vers l'intérieur de l'enveloppe nucléaire et d'un nucléoplasme où baignent la chromatine et le(s) nucléole(s) (*Schéma 1*).

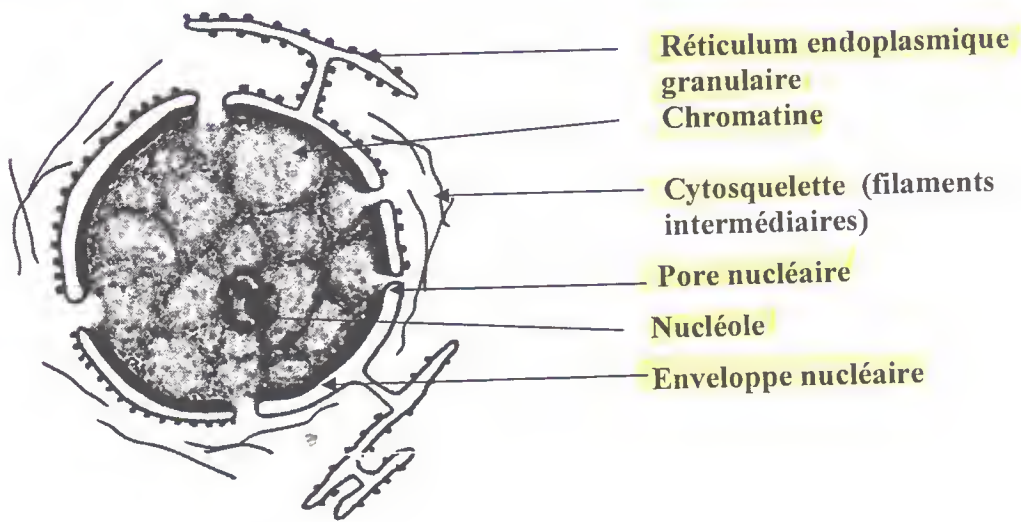


Schéma 1 : Ultrastructure du noyau.

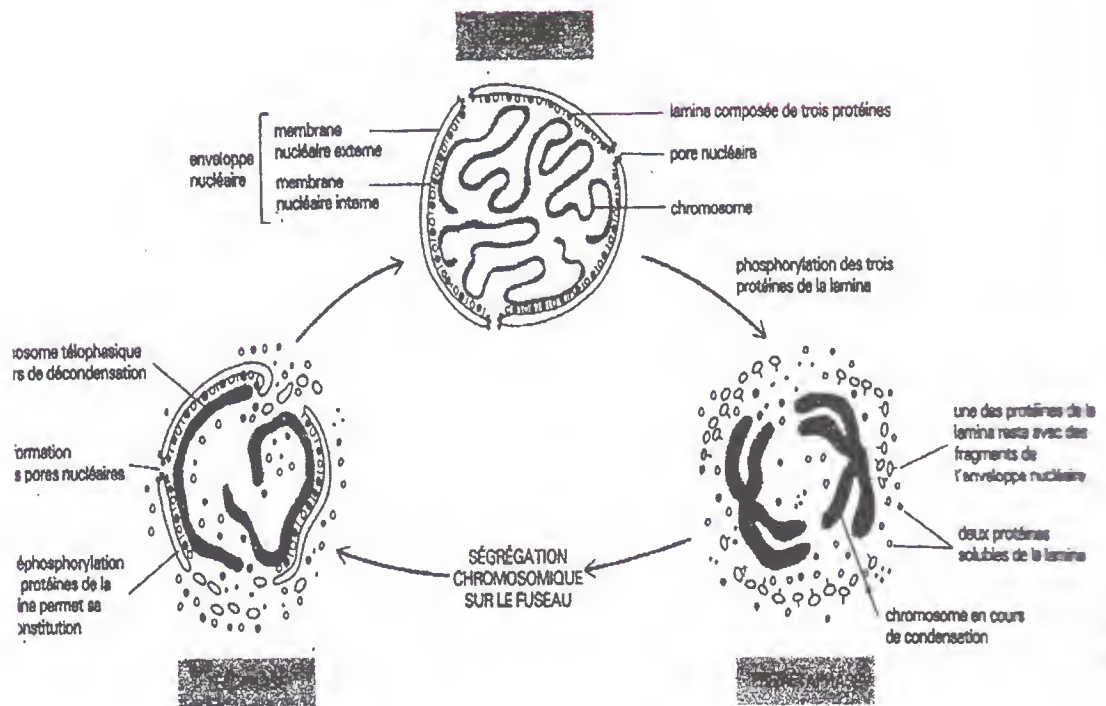


Schéma 4 : Reconstitution de l'enveloppe nucléaire.

1. L'ENVELOPPE NUCLEAIRE

C'est un ensemble membranaire complexe caractéristique des cellules eucaryotes qui sépare la chromatine du hyaloplasme durant l'interphase et qui contrôle les échanges entre le noyau et le hyaloplasme.

1.1 Ultrastructure

Observée sur coupes minces, après coloration positive, l'enveloppe nucléaire apparaît formée de deux membranes tristratifiées de 75Å d'épaisseur chacune.

Ces deux membranes sont séparées par un espace périnucléaire large de 200 à 400Å.

La membrane interne fait face au nucléoplasme ; elle est tapissée intérieurement par la lamina.

La lamina est un réseau protéique formé de lamines A B et C qui permettent la fixation de la chromatine.

La membrane externe est garnie, sur sa face hyaloplasmique de ribosomes. Elle est en continuité avec le réticulum endoplasmique.

L'enveloppe nucléaire est percée par des pores nucléaires résultant de la fusion des deux membranes de l'enveloppe. Le nombre de pores nucléaires varie de 3000 à 4000. Ce nombre est proportionnel à l'activité cellulaire ce qui indique que ces structures sont dynamiques.

La coloration négative révèle que le pore est une structure complexe dont le modèle d'organisation actuellement retenu est représenté sur le *Schéma 2 couleur*.

1.2 Composition chimique

1.2.1 Technique d'isolement

A partir d'une fraction noyaux entiers récupérés à la première centrifugation d'une UCD, on peut isoler l'enveloppe nucléaire par digestion enzymatique de la chromatine par la DNase suivie d'une centrifugation. Les sous fractions sont obtenues après action d'un détergent et centrifugation (*Planche II*).

1.2.2 Analyse chimique

L'enveloppe nucléaire est formée de 30% de lipides et 70% de protéines.

La membrane externe contient une glucose 6 phosphatase, deux chaînes de transporteurs d'électrons : les cytochromes b_5 et P_{450} , des récepteurs à l' IP_3 .

La membrane interne présente une structure voisine de celle de la membrane externe cependant ses activités enzymatiques sont moins importantes. Elle est caractérisée par la présence de protéines transmembranaires jouant le rôle de récepteurs aux lamines A, B et C et de canaux calciques libérant le Ca^{++} dans le nucléoplasme.

Les deux membranes de l'enveloppe nucléaire sont asymétriques : les chaînes glucidiques des glycoprotéines et des glycolipides sont dirigés vers la face luminale.

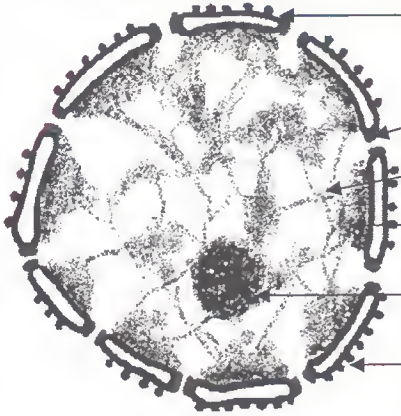


	<p>Enveloppe nucléaire</p> <p>Pore nucléaire</p> <p>Euchromatine</p> <p>Hétérochromatine</p> <p>Nucléole</p> <p>Ribosomes</p>
	<p>Fractions de l'enveloppe nucléaire. On distingue les deux membranes de l'enveloppe par la présence de ribosomes sur la face cytoplasmique de la membrane externe.</p>
	<p>Fractions de l'enveloppe nucléaire débarrassées des ribosomes.</p>

Planche II : Technique d'isolement des fractions de l'enveloppe nucléaire

L'espace intermembranaire (périnucléaire) montre la même composition que les cavités du réticulum endoplasmique; c'est le lieu de stockage du Ca^{++} .

Le pore nucléaire est un complexe de nucléoporines. Il est organisé en un anneau cytoplasmique et un anneau nucléoplasmique de 120nm de diamètre chacun délimitant un canal central de 30 à 40nm de diamètre.

Les anneaux sont reliés chacun au canal par 8 fibres radiales délimitant des canaux latéraux de 10nm de diamètre environ. Un troisième anneau situé dans le nucléoplasme est relié à l'anneau nucléoplasmique par des filaments pour former un panier nucléaire.

1.3 Rôles

L'enveloppe nucléaire assure les mêmes fonctions que le réticulum endoplasmique à savoir la synthèse protéique et l'initiation de la glycosylation des phospholipides et des protéines; la biosynthèse des hormones stéroïdes et du cholestérol ; le stockage du Ca^{++} et la détoxification.

Elle intervient aussi dans les échanges nucléocytoplasmiques grâce au complexe du pore (Schéma 3 couleur).

Les échanges nucléocytoplasmiques se déroulent dans les deux sens; du hyaloplasme vers le nucléoplasme (importations) et du nucléoplasme vers le hyaloplasme (exportation). Ces échanges consomment (actifs) ou pas (passifs) de l'énergie.

Les transports passifs concernent le passage, au travers des canaux latéraux du pore, de petites molécules (inférieur à 10nm) tels que les nucléotides et les ions. L'ion Ca^{++} est nécessaire à l'activité des enzymes nucléaires.

Les transports actifs se produisent au niveau du canal central du pore. Ils se déroulent en deux étapes dont la deuxième consomme de l'énergie.

Les molécules à transporter se fixent d'abord sur l'un des deux anneaux, selon la direction du transport, sans hydrolyse d'ATP, elles sont ensuite transloquées au travers de l'orifice central avec consommation d'énergie.

Ce type de transport concerne : l'importation de protéines synthétisées dans le hyaloplasme et possédant un signal d'adressage au nucléoplasme, la séquence NLS (Nuclear Localization Signal) tel que les protéines enzymatiques nécessaires à la transcription et à la réplication de l'ADN. Il concerne aussi les protéines entrant dans la composition des particules ribonucléoprotéiques; les protéines régulant la transcription des gènes et les complexes hormone stéroïde- récepteur.

Le transport vers le hyaloplasme concerne essentiellement les ARN transcrits dans le nucléole (ARNr 18S, 5,8S et 28S) et dans le nucléoplasme (ARNm, ARNt, ARNr 5S et autres petits ARN) sous forme de ribonucléoprotéines avec un signal d'adressage vers le hyaloplasme, la séquence NES (Nuclear Export Signal).

1.4 Biogenèse

A la **prophase** d'une mitose, les **lamines** sont **phosphorylées** et perdent leur **affinité** pour les **récepteurs des lamines**, provoquant un **désassemblage** du **réseau laminaire**. L'enveloppe se dissocie alors en petites vésicules. A la **fin de la télophase** les lamines sont **déphosphorylées** et peuvent s'assembler à nouveau (*Schéma 4*).

2. LE NUCLEOPLASME ET LA MATRICE NUCLEAIRE

Le **nucléoplasme** est le milieu où baignent la **chromatine** et le **nucléole**. Il contient de l'**eau**, des **ions** (Na^+ , K^+ , Mg^{++} , Ca^{++} ...).

La **matrice nucléaire** correspond au **matériel insoluble** qui persiste après différents procédés d'extraction. Elle constitue le **nucléosquelette** qui sert de support à toutes les réactions métaboliques nucléaires. Elle comprend :

- les **lamines** (A, B et C), **protéines fibreuses** de la famille des **filaments intermédiaires**, localisées sous forme d'un **réseau dense** sous l'enveloppe nucléaire et en **réseau discret** dans le **nucléoplasme**. Ces protéines servent de points d'attache aux chromosomes et interviennent dans leur structuration.
- les **protéines NuMA**, à structure voisine de celle des **filaments intermédiaires** contribuent à la formation d'un **réseau granulo-fibreux**. Elles interviennent lors de la **mitose** et au moment de la **reconstitution du noyau**.

La **matrice nucléaire** **contrôle** l'organisation de l'**ADN** en boucles de transcription et de réplication et **détermine** les sites d'**épissage** et de **maturation** des **ARN**.

3. LA CHROMATINE

La **chromatine** est le **support** de l'**information génétique** ; elle constitue la **forme interphasique** des chromosomes.

3.1 Ultrastructure

Plusieurs techniques d'étude de la chromatine ont été utilisées :

3.1.1 Technique de coupes minces et observation au MET

La chromatine se présente sous **deux aspects** : l'**hétérochromatine** et l'**euchromatine** (*Schéma 1*).

L'**hétérochromatine** **dense** aux électrons représente **30%** de la chromatine dans une cellule adulte. Elle occupe dans le noyau interphasique deux positions : la **périphérie du nucléole**, nommée **chromatine nucléoassociée** et sous l'enveloppe nucléaire au contact de la lamina c'est la **chromatine périphérique**.

L'euchromatine peu dense aux électrons et finement granulaire représente 20% de la chromatine dans une cellule adulte.

Les proportions de ces deux formes de chromatine semblent refléter le degré d'activité métabolique de la cellule. Une cellule qui assure une activité protéosynthétique intense présente un noyau clair où la chromatine est diffuse (euchromatine) par contre, une cellule à faible activité de synthèse, aura un noyau riche en hétérochromatine.

Il existe deux états fonctionnels de l'hétérochromatine : la constitutive localisée sous l'enveloppe et autour du nucléole qui n'est jamais transcrite; la facultative occupant le reste du nucléoplasme peut être transcrite selon les besoins cellulaires.

3.1.2 Technique d'autoradiographie

L'application de la technique d'autoradiographie à des coupes minces de noyaux montre que l'incorporation d'un précurseur de l'ARN (uridine tritiée) a lieu uniquement au niveau de l'euchromatine ; il s'agit donc d'une chromatine génétiquement active (transcription).

L'incorporation d'un précurseur de l'ADN (thymidine tritiée) s'observe en début de phase S dans les zones d'euchromatine et plus tardivement dans les zones d'hétérochromatine.

3.1.3 Technique de coloration négative

L'application de la coloration négative à la chromatine étalée montre qu'elle est formée de plusieurs fibrilles longues d'épaisseur variables. Chaque fibrille est semblable à un collier de perles où chaque perle est un nucléosome de 10 à 11 nm de diamètre constituant la structure de base de la chromatine ou fibre A. D'autres fibrilles apparaissent plus épaisses mesurant 25 à 30 nm de diamètre : fibre B.

3.2 Composition chimique et organisation moléculaire

3.2.1 Technique d'isolement

Après isolement des noyaux, on procède à leur éclatement dans une solution hypotonique. Après centrifugation un culot de chromatine est obtenu.

3.2.2 Analyse biochimique

La chromatine est formée de 30% d'ADN, 5% d'ARN et de protéines histones et non histones importées du hyaloplasme.

3.2.3 Organisation moléculaire

Dans la fibre A chaque nucléosome est formée d'un cœur d'histones : $2(H_{2a}) + 2(H_{2b}) + 2(H_3) + 2(H_4)$ autour duquel s'enroule l'hélice d'ADN en 1 tour et $\frac{3}{4}$ (142 paires de base) c'est le lien internucléosomique (*Planche III couleur*).

L'histone H_1 permet l'association des nucléosomes entre eux. En son absence la fibre nucléosomique est relâchée (forme en zigzag ou fibre A) ; avec H_1 la fibre A se condense en un solénoïde de nucléosomes dit fibre B.

Des étapes plus condensées, comme les chromosomes mitotiques, sont obtenus grâce à d'autres protéines non histones par des mécanismes encore mal connus.

3.3 Rôles

La chromatine est le support de l'information génétique portée sur une molécule d'ADN mesurant chez l'homme de 2.5m de longueur environ. Sa transcription donne les différents ARN (ARNt, ARNm, ARNr et autres petits ARN) dont dépendent tous les métabolismes cellulaires. Par cette fonction elle détermine la différenciation cellulaire. Sa réplication au cours de la phase S du cycle cellulaire sous tend les phénomènes de prolifération cellulaire.

3.4 Biogenèse

La chromatine est la forme interphasique des chromosomes. Sa réapparition à la télophase est due à une décondensation maximale des chromosomes (fibres nucléosomiques). Les chromosomes deviennent distincts seulement lorsqu'ils se condensent et s'épaississent au cours de la prophase.

4. LE NUCLEOLE

C'est une masse sphéroïde mesurant 1 à 7µm de diamètre. Il est visible à l'intérieur du noyau interphasique et disparaît au cours de la division.

Généralement il n'y a qu'un nucléole par noyau mais le nombre, la taille et la morphologie du nucléole varient en fonction de la synthèse protéique dans une cellule.

Des anomalies de ces critères morphologiques sont utilisés pour le diagnostic du cancer.

Le nucléole est le lieu de synthèse des sous unités ribosomales.

4.1 Ultrastructure et composition chimique

Examiné au MET, le nucléole peut être subdivisé en différents compartiments (*Planche V*).

Le(s) centre(s) fibrillaire(s) (CF) existe, selon le type cellulaire en un ou plusieurs exemplaires par nucléole. Il est peu dense aux électrons. Il est formé de fibrilles d'ADN appelé ADN de l'organisateur nucléolaire (ADNr) codant pour les ARN ribosomiques (ARNr).

Le composant fibrillaire dense (CFD) apparaît plus dense aux électrons que le CF et l'entoure ; il correspond aux différents ARNr nouvellement transcrits (ARNr précurseur ou ARN 45S) ainsi que les enzymes de transcription (ARN polymérase).

Le composant granulaire (CG) d'aspect granulaire est peu dense aux électrons. A son niveau sont stockées des particules préribosomiques formées d'ARNr en cours de maturation, des protéines ribosomales et des protéines enzymatiques (ARN ase) importées du hyaloplasme.

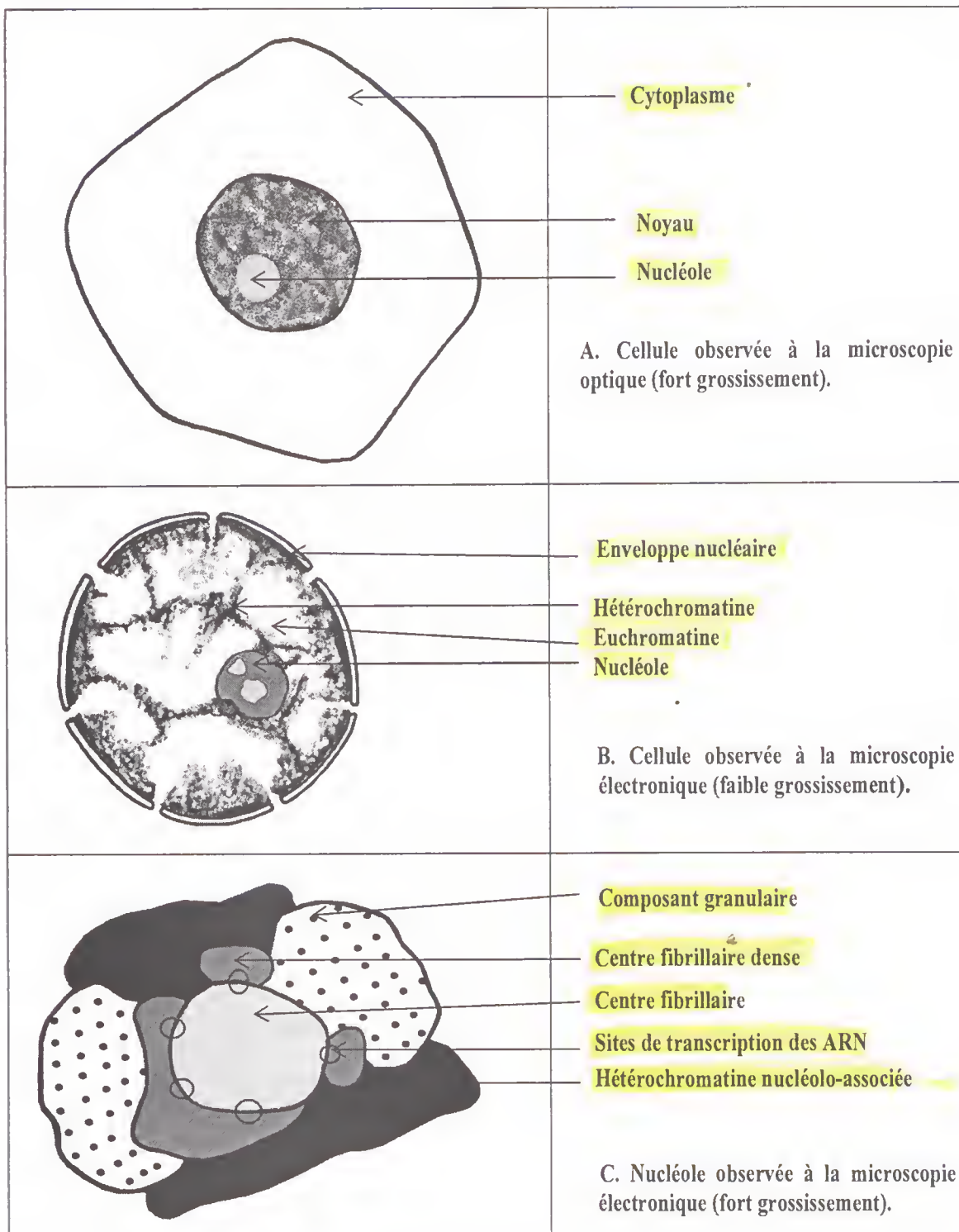


Planche IV : Structure et ultrastructure du nucléole.

La chromatine nucléoassociée entoure presque totalement le nucléole d'où le nom de chromatine périnucléolaire. Elle est formée de fibrilles de 25nm correspondant à l'ADN des chromosomes acrocentriques.

4.2 Rôles

La mise en évidence de l'implication du nucléole dans la formation des sous unités ribosomales s'appuie sur une expérience réalisée sur deux souches de *Xenopus laevis* l'une normale renfermant 2 nucléoles l'autre mutante dépourvue de nucléole.

Les hybrides homozygotes sont dépourvus de nucléole et meurent au stade larvaire. L'analyse par la technique d'autoradiographie à l'uridine tritiée montre qu'il n'y a pas d'ARNr et pas de synthèse protéique ce qui explique la mort des larves.

Les gènes codant pour les ARNr sont portés par 5 paires de chromosomes acrocentriques, représentés chez l'Homme par les chromosomes des paires 13, 14, 15, 21 et 22.

Ces gènes sont situés au niveau de leurs constriction II^{res}. Ils sont hautement répétitifs (20copies / chromosome). Chaque gène comporte des séquences codantes et des séquences non codantes (espaceurs intergéniques).

La biogenèse des sous unités ribosomales se fait en 3 grandes étapes (**Planche V couleur**):

- transcription des ADNr en ARN préribosomiques (ARN 45S) grâce à une ARN polymérase I.

Cette transcription se déroule à la frontière entre le CF et le CFD. Les transcrits en cours d'élongation s'écartent perpendiculairement à l'ADNr donnant à chaque unité de transcription l'image de plume ou arbre de Noël en ME.

- maturation des ARN préribosomiques par clivage des ARN 45S en 3 fragments : ARN 18S, ARN 5,8S et ARN 25S sous l'action d'endonucléases dans le CG.

Un ADNr extranucléolaire est transcrit grâce à une ARN polymérase III en ARN 5S puis importé dans le nucléole.

- assemblage :

- les ARN 28S, 5,8S et 5S s'associent à 45 protéines ribosomiques L et forment la grosse sous unité de 60S.
- l'ARN18S s'associe à environ 30 protéines S et constitue la petite sous unité de 40S.

4.3 Biogenèse

Le nucléole disparaît en début de prophase et réapparaît en fin de télophase.

Sa reconstitution se fait toujours au contact de certains chromosomes qui portent une constriction secondaire (chromosomes acrocentriques).

Elle commence par la décondensation d'une boucle d'ADN qui devient active et code pour les ARNr. Cette activité est maintenue pendant toute l'interphase.

Le nucléole est donc le reflet de l'activité de l'organisateur nucléolaire, sa disparition en prophase est liée à l'arrêt de cette activité.

B / LE CYCLE CELLULAIRE

1. DEFINITION

Le cycle cellulaire est l'ensemble des modifications qu'une cellule subit depuis sa formation après division d'une cellule mère jusqu'à sa propre division en deux cellules filles.

Toutes les cellules, à l'exception des hématies, des cellules nerveuses et des cellules musculaires squelettiques sont susceptibles de se diviser.

La durée d'un cycle cellulaire varie considérablement suivant les organismes (8 mn pour un embryon de drosophile, 12 à 24 h pour les mammifères) et selon le type cellulaire (hépatocytes 1 à 2 fois par an, cellules intestinales 1 à 2 fois par jour)

2. PHASES DU CYCLE CELLULAIRE

Le cycle cellulaire comporte deux grandes périodes la mitose et l'interphase (*schéma 5 couleur*).

2.1 La mitose

C'est la phase de division cellulaire. Elle dure environ 1h et nécessite la réplication de l'ADN, ainsi que la duplication de la plupart des organites cytoplasmiques. Elle se manifeste par la condensation et l'individualisation des chromosomes

2.2 L'interphase

C'est la période la plus longue dans un cycle. Elle correspond au temps s'écoulant entre deux mitoses et se décompose en phases successives : G_1 , S et G_2 .

Phase G_1

C'est la phase post-mitotique ; sa durée est variable (5 à 10h). Au cours de cette phase, la cellule contrôle sa taille, sa forme et son environnement. La quantité d'ADN reste constante ($2n$ chromosomes) seule la transcription des ARN est active permettant la synthèse de diverses protéines permettant l'accroissement de la cellule.

Phase S

C'est la phase de synthèse. Sa durée est relativement constante (6 à 8 h). La phase S est caractérisée par la réplication de la totalité de l'ADN nucléaire (démontrée par la technique d'autoradiographie), et la synthèse des protéines histones seulement.

Phase G_2

C'est la phase prémitotique. De durée courte (4 à 5h), la phase G_2 se caractérise par la poursuite des synthèses protéiques particulièrement les tubulines et les protéines de condensation de la chromatine.

3. FACTEURS DE REGULATION DU CYCLE CELLULAIRE

Le déroulement correct du cycle cellulaire est contrôlé à divers moments. 3 points de contrôle sont actuellement connus (*Schéma 6 couleur*).

Le point R de G_1 , encore appelé point de restriction ou point de départ, permet à la cellule de poursuivre le cycle si sa croissance est achevée et que l'environnement est favorable.

Le point G_2 contrôle l'entrée en phase M. Il ne permet le passage vers M que lorsque la totalité de l'ADN est répliquée, la taille de la cellule suffisante et l'environnement favorable.

Le point M : c'est le point de contrôle de l'assemblage du fuseau. Il ne permet à la cellule de poursuivre le cycle que lorsque les chromosomes sont parfaitement alignés.

Le franchissement de ces points de contrôle est sous la dépendance de 3 familles de protéines : les Cdk (kinases Cycline-dépendantes) ; les cyclines ; les protéines inhibitrices CKIs.

3.1 Les protéines Cdk

Les Cdk correspondent à protéines enzymatique actives à l'état de complexes Cycline-Cdk.

La formation du complexe est conditionnée par leur phosphorylation et la concentration des cyclines auxquelles elles se lient.

3.2 Les cyclines

Les cyclines au nombre de 8 : A, B, C, D, E, F, G et H sont des protéines activatrices des Cdk.

Elles sont synthétisées puis hydrolysées à des moments précis du cycle. On distingue des cyclines contrôlant la mitose (cyclines mitotiques) et des cyclines intervenant dans l'interphase.

Ainsi, les cyclines D sont synthétisées au début de la phase G_1 et se lient avec Cdk4 et Cdk6 ; les complexes formés interviennent dans la progression au cours de G_1 . Les complexes E-Cdk2 et A-Cdk2 jouent un rôle dans la transition $G_1 \rightarrow S$ et le déroulement de S. La cycline B est synthétisée pendant S et s'associe à Cdc2 et participe à la transition G_2/M .

3.3 Les protéines inhibitrices CKIs

Elles se répartissent en deux catégories selon leur moment d'action.

Celles qui inhibent les complexes cycline / Cdk appartiennent à la famille des p21. Ex : p21, p27, p57.

Celles qui entrent en compétition avec les cyclines pour la liaison avec les Cdk appartiennent à la famille des p16. Ex : p16, p15. Elles assurent un rétrocontrôle du cycle cellulaire permettant l'arrêt de la prolifération cellulaire.

4. MECANISMES DE CONTROLE

4.1 Mécanisme de contrôle du point R

Le point R est contrôlé par les complexes cycline D-Cdk ou cycline E-Cdk et par les protéines E2F et Rb. Cette dernière est une phosphoprotéine nucléaire dont l'absence ou la mutation du gène qui la code est responsable du rétinoblastome.

A l'état déphosphorylé, Rb est inactive et forme avec E2F un complexe Rb-E2F.

Les complexes cycline D-Cdk et cycline E-Cdk2 phosphorylent la protéine Rb du complexe Rb-E2F. Activée pRb libère la protéine E2F qui peut alors induire la transcription des gènes codant pour les protéines nécessaires à la synthèse des nucléotides (thymidine kinase, thymidylate synthase et ribonucléotide réductase) pour l'entrée en phase S.

Les protéines de certains virus oncogènes (SV40, virus du papillome...) inactivent pRb en la séquestrant ce qui produit une surexpression des cyclines D conduisant à une prolifération anarchique des cellules infectées.

4.2 Mécanisme de contrôle du point G₂

La transition de la phase G₂ à la phase M dépend d'un facteur cytoplasmique : le MPF (facteur promoteur de la mitose). C'est un complexe entre une cycline mitotique (cycline B) et sa sous unité catalytique (Cdc2).

L'accumulation des cyclines B au dessus d'un seuil critique favorise la formation du MPF. Ceci entraîne l'entrée en mitose par une série de phosphorylations de nombreux substrats tels que :

- les lamines nucléaires induisant la dissociation de l'enveloppe
- l'histone H₁ nécessaire à la condensation des fibres nucléosomiques en chromosomes et les protéines du fuseau mitotique pour le déroulement ultérieur de la mitose.

4.3 Mécanisme de contrôle du point M

La fonction de ce point de contrôle est de retarder le début de l'anaphase jusqu'à ce que les chromosomes soient correctement alignés au niveau de la plaque équatoriale.

Au cours de la prophase et en début de prométaphase un épitope phosphorylé est exprimé dans tous les kinétochores de manière égale. Son expression n'est ensuite visible que sur les kinétochores de chromosomes liés aux microtubules et se déplaçant vers la plaque équatoriale.

Au cours de la métaphase et de l'anaphase cet épitope n'est plus marqué ce qui démontre son intervention dans la régulation des déplacements des chromosomes.

4.4 La sortie du point M

Une déphosphorylation des Cdc2 est nécessaire à la sortie de mitose. Ce phénomène a lieu suite à une protéolyse des cyclines B ce qui inactive la protéine kinase Cdc2 du complexe MPF.

5. LE RETROCONTROLE

Des protéines assurent le rétrocontrôle des événements qui se produisent au cours du cycle cellulaire.

En cas de dysfonctionnement du cycle ce rétrocontrôle déclenche la mort de la cellule par apoptose.

Dans les cellules ayant subi des dommages génétiques majeurs, un facteur de transcription de gènes p53 active la transcription de gènes induisant la mort cellulaire. Le premier gène transcrit est le p21 c'est une CKI qui inhibe l'activité de Cdk2 / cycline E bloquant ainsi la transition G_1 / S .

Ce qu'il faut retenir :

Le noyau est défini lorsque la cellule est en interphase.

Il est limité par une **enveloppe nucléaire** percée de nombreux **pores**. Ces derniers correspondent à des **complexes protéiques dynamiques** assurant le **contrôle des échanges nucléoplasmiques**.

Le noyau renferme la **chromatine**, support de l'**information génétique**. Histologiquement, la chromatine existe sous deux aspects :

- **l'euchromatine** claire à **activité transcriptionnelle** relativement élevée
- **l'hétérochromatine** dense **constitutive** qui n'est **jamais transcrite**, et **facultative transcrite** selon les besoins cellulaires.

Enfoui dans le **nucléoplasme**, le **nucléole** représente le **compartiment des ARNr**.

L'**information génétique** est transmise à l'identique lors du **cycle cellulaire** à condition qu'il s'accomplisse sans difficulté.

Le cycle est marqué par des **points d'arrêts** soumis à l'intégration d'**informations** permissives ou restrictives; ce sont les **complexes cdk /cycline**.

LISTE DES FIGURES CHAPITRE VII : LES RIBOSOMES

Schéma 1 :	Architecture moléculaire du ribosome 80 S des Eucaryotes.....	7
Planche I :	Localisation des ribosomes dans la cellule Eucaryote.....	8
Planche II :	Procédé d'isolement des ribosomes.....	10
Planche III :	<i>Etapes de la synthèse protéique</i>	47
Planche IV :	Destinée des protéines synthétisées par les polysomes libres et liés...	12

CHAPITRE VIII : LES PEROXYSOMES

Schéma 1 :	<i>Fonctions des peroxysomes</i>	48
Schéma 2 :	Aspect morphologique de la biogenèse des peroxysomes.....	18
Schéma 3 :	<i>Aspect moléculaire de la biogenèse et du renouvellement des peroxysomes</i>	48

CHAPITRE IX : LA MITOCHONDRIE

Schéma 1 :	Ultrastructure de la mitochondrie.....	23
Schéma 2 :	Morphologie des crêtes mitochondriales.....	23
Schéma 3 :	<i>ATP synthase de la membrane mitochondriale</i>	49
Schéma 4 :	<i>Constituants de la chaîne respiratoire</i>	49
Schéma 5 :	Modalités de la biogenèse des mitochondries	34

CHAPITRE X : LE NOYAU INTERPHASIQUE ET LE CYCLE CELLULAIRE

Planche I :	<i>Anomalies de la cellule cancéreuse</i>	50
Schéma 1 :	Ultrastructure du noyau.....	30
Planche II :	Technique d'isolement des fractions de l'enveloppe nucléaire.....	40

Schéma 2 :	<i>Aspect tridimensionnel du pore nucléaire</i>	51
Schéma 3 :	<i>Voies de transport nucléo cytoplasmique au travers du pore nucléaire.....</i>	51
Schéma 4 :	Reconstitution de l'enveloppe nucléaire.....	38
Planche III :	<i>Les différents degrés de compaction de l'ADN nucléaire.....</i>	52
Planche IV :	Structure et ultrastructure du nucléole.....	37
Planche V :	<i>Biogenèse des ribosomes.....</i>	53
Schéma 5 :	<i>Le cycle cellulaire.....</i>	54
Schéma 6:	<i>Abondance des complexes cdk / cycline au cours du cycle cellulaire.</i>	54

Les figures couleur sont indiquées en italique.

Achevé d'imprimer sur les presses de

**L'OFFICE DES PUBLICATIONS
UNIVERSITAIRES**

1, Place Centrale - Ben-Aknoun - ALGER

ABDELALI Mohamed
Professeur en médecine
Spécialiste en Histologie--Embryologie et génétique à la faculté de Médecine d'Alger
Chef de service de Cytologie au C.H.U. d'Hussein Dey d'Alger.

BENZINE-CHALLAM Hacina
Licenciée en Sciences Biologiques
Maître assistante
Chargée de cours à la faculté de Médecine d'Alger, Centre Biomédical –Dergana.

MADOUI-DEKAR Aicha
Maître assistante
Chargée de cours à la faculté de Médecine d'Alger, Centre Biomédical –Dergana
Chargée de recherche à la faculté des sciences biologiques, Université Houari Boumediene

Edition : P / n° 4900
Prix : 246 DA

www.opu-dz.com



9 789961 010723